

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (U)**

DOCKET NO.: 2043950XPCT

JCO c'd PCT/PTO 15 MAR 2001

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Yukino OWAKI, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP99/04905

INTERNATIONAL FILING DATE: 09 September 1999

FOR: TAPE MATERIAL FOR TRANSCUTANEOUS ABSORPTION

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119  
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

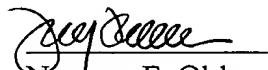
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<b><u>COUNTRY</u></b>	<b><u>APPLICATION NO.</u></b>	<b><u>DAY/MONTH/YEAR</u></b>
JAPAN	10/282197	05 October 1998

A certified copy of the corresponding Convention application(s) was submitted to the International Bureau in PCT Application No. **PCT/JP99/04905**. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.

  
Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423



**22850**  
(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 1/97)

WILLIAM E. BEAUMONT  
REGISTRATION NUMBER 30,996

**THIS PAGE BLANK (C)**

REC'D 29 OCT 1999  
日本特許庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

PCT/JP 99/04905

09.09.99

E U

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application:

1998年10月 5日

出願番号  
Application Number:

平成10年特許願第282197号

出願人  
Applicant(s):

祐徳薬品工業株式会社  
マルホ株式会社

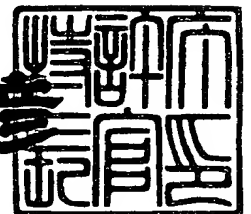
**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年10月15日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特平11-3069519

【書類名】 特許願

【整理番号】 9810056

【提出日】 平成10年10月 5日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K

【発明の名称】 経皮吸収テープ剤

【請求項の数】 8

【発明者】

【住所又は居所】 佐賀県鹿島市大字納富分2596番地1 祐徳薬品工業株式会社内

【氏名】 大脇 由紀乃

【発明者】

【住所又は居所】 佐賀県鹿島市大字納富分2596番地1 祐徳薬品工業株式会社内

【氏名】 橋本 美智代

【発明者】

【住所又は居所】 佐賀県鹿島市大字納富分2596番地1 祐徳薬品工業株式会社内

【氏名】 坂本 勇

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市垂水区川原1-2-10

【氏名】 瀧口 邦雄

【発明者】

【住所又は居所】 奈良県奈良市学園中四丁目540-10-112

【氏名】 豊嶋 洋悦

【特許出願人】

【識別番号】 390000929

【氏名又は名称】 祐徳薬品工業株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 000113908

【住所又は居所】 大阪府大阪市北区中津一丁目5-22

【氏名又は名称】 マルホ株式会社

【代理人】

【識別番号】 100086324

【弁理士】

【氏名又は名称】 小野 信夫

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 007375

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9710980

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 経皮吸収テープ剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体 5～50 重量%、脂環族飽和炭化水素樹脂 1～60 重量%、流動パラフィン 5～60 重量%およびブチルゴム 1～30 重量%を含む非水性膏体基剤 100 重量部に、有効成分として局所麻酔剤 1～30 重量部を配合した膏体を、支持体に担持させたことを特徴とする経皮吸収テープ剤。

【請求項 2】 局所麻酔剤の効果が 24 時間ないし 72 時間にわたり持続する請求項第 1 項記載の経皮吸収テープ剤。

【請求項 3】 長時間連続して貼付しても角質層の剥離が少ないものである請求項第 1 項または第 2 項記載の経皮吸収テープ剤。

【請求項 4】 帯状疱疹あるいは帯状疱疹後神経痛の痛みを軽減するための、効果持続性に優れたものである請求項第 1 項ないし第 3 項の何れかの項記載の経皮吸収テープ剤。

【請求項 5】 局所麻酔剤がリドカイン、プロカイン、オキシプロカイン、ジブカイン、テトラカイン、ブピバカイン、メピバカイン、プロピトカインおよびそれらの塩から選ばれたものである請求項第 1 項ないし第 4 項の何れかの項記載の経皮吸収テープ剤。

【請求項 6】 局所麻酔剤がリドカインである請求項第 1 項ないし第 4 項記載の経皮吸収テープ剤。

【請求項 7】 スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体 5～50 重量%、脂環族飽和炭化水素樹脂 1～60 重量%、流動パラフィン 5～60 重量%およびブチルゴム 1～30 重量%を含む非水性膏体基剤。

【請求項 8】 長時間連続して貼付しても角質層の剥離が少ないものである請求項第 7 項記載の非水性膏体基剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】



本発明は、局所麻酔剤を持続的に経皮吸収させるのに適した経皮吸収テープ剤に関し、更に詳細には、リドカイン等の局所麻酔剤を安定的にかつ長時間にわたって皮膚から吸収させることができ、例えば、帯状疱疹（以下HZと略す）あるいは帯状疱疹後神経痛（以下PHNと略す）の痛みを軽減するために利用できる経皮吸収テープ剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

HZは水痘・帯状疱疹ウイルス（以下VZVと略）による疾患であり、約95%の人は小児期に初感染を経験し、治癒後終生免疫を獲得する。しかし、感染したVZV自体は全身の知覚神経節に潜伏する。多くの人はVZV潜伏後も何ら症状をみないが、一部の人は免疫機構の低下により、神経節に潜伏していたVZVが再活性化して増殖し、神経領域に一致して片側性、帯状に小水疱と神経痛が顕在化する。

【0003】

このVZVの再活性化によるHZは主として胸部、顔面に多発するが、皮疹は平均3週間程度で治癒し、神経痛は1～3ヶ月で漸減する。そして、高齢者の場合PHNと呼ばれる難治性の神経痛が残存あるいは再発することがあり、不眠など日常生活の妨げとなる。VZVに起因する疼痛は、急性期（帯状疱疹）痛とPHNに分けられるが、特にPHNの有効な治療は極めて困難であった。

【0004】

HZの疼痛が軽度の場合は、NSAID（非ステロイド性抗炎症剤）の内服で効果を示すこともあるが、重度の疼痛には神経ブロックを施行する必要がある。

又、PHNの場合、重度の疼痛に神経ブロックを施行しても、1年以上の経過例への鎮痛効果は困難である。一般的に言ってNSAIDの投与は無効であり、三環系抗うつ剤、クロニジン経口投与、リドカインのイオントフォレーシス、0.075%カプサイシン軟膏、2%アスピリン軟膏、リドカイン軟膏の塗布やインドメタシン貼付剤等の使用が試みられているが、決め手となり得る有効な治療法は殆どないのが現状である。

【0005】

リドカインの局所麻酔効果は広く知られており、HZやPHNに対して、その疼痛緩和の治療は、神経ブロックやイオントフォレーシスとして既に用いられている。しかしながらこれらの方法では、その都度の来院が必要であること、麻酔効果が不確実なこと、注射による感染や電気ショックなどの不安感が問題となることが多い。従って、在宅での治療が可能であり、患者に不安感を与えず、頻回の注射による感染の恐れもない有効な治療法の確立が望まれていた。

【0006】

それを実現する一つの方法として、注射や点滴以外の、経口剤あるいは外用剤といった製剤による治療法が考えられるが、一般に、経口剤については多く報告されているように、長期使用に際しては胃腸障害等の副作用の発現や、標的部位に到達する前に肝臓を経由するためそこで一部分解を受ける（初回通過効果）といった問題があり、さらには投与後万一副作用などが発生した場合に薬物の除去ができないなどの欠点があることが知られている。

【0007】

そこで、これらの欠点を解決できる投与形態として経皮投与に適する製剤が種々報告されている。リドカインの外用剤としては、軟膏、ゼリー、スプレー等が市販されているが、皮膚の表面麻酔については十分な麻酔効果が得られていない。またHZ及びPHNに対して、院内製剤としてリドカインゲルが用いられる事もあるが、塗布後にODT（閉鎖密封療法：Occlusive Dressing Technique）が必要であり、簡便に用いられ、しかも有効性のある貼付剤の開発が望まれていたが、現在まで上市されていない。

【0008】

ところで、特開平2-300138号公報にはリドカインを含み、「組成物の除去の後、持続する長期の痛みを軽減効果を有することを特徴とする組成物」が開示されている。しかしこの製剤は、特開平2-300138号に、「リドカイン適用後4時間の間1時間ごとに評価した」という記載しかないことから伺えるように、せいぜい4時間程度の効果しか期待されていない製剤であり、より長期にわたって作用を有する製剤が求められている。

【0009】

一方、特開平4-305523号公報には、H<sub>2</sub>Oの疼痛及びPHN治療用の外用貼付剤が開示されている。この外用貼付剤は、水溶性高分子物質、水及び保水剤を必須成分とする、いわゆる水系のパップ基剤にリドカインまたはその塩を含有させた製剤である。この公報中においては、水分は薬物の透過性を向上させる作用を持つとしているが、実際にはリドカインは水に余り溶解せず、リドカインを大量に添加すると水溶性基剤中で結晶が析出することがあるため、その薬理効果には疑問がある。また、リドカインに代えてその塩を利用することも考えられるが、リドカイン塩自体は水に溶けやすいものの、皮膚からは吸収され難い物質である。従って、この公報に開示の製剤は、実際の薬物の吸収に関して満足できるとは言い難いものと評価される。

## 【0010】

更に、本発明者は、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体および粘着付与成分を含有する膏体基剤に、有効成分としてのリドカインと、放出調節剤としての、流動パラフィン、高級脂肪酸および植物油からなる群より選ばれた油成分を配合し、これを柔軟な支持体上に担持させたことを特徴とする持続性疼痛緩和用貼付剤を見出しているが（特開平10-147521号公報）、この製剤の疼痛緩和効果の持続性は24時間までしか確認されておらず、より長時間にわたって安定にリドカイン等の局所麻酔剤を放出することのできる製剤が求められていた。

## 【0011】

優れた貼付特性を備えた経皮吸収製剤を得るためには、有効性、安全性が確認されていることは勿論であるが、経皮吸収製剤の基本である良好に皮膚に接着し、かつ剥がすときに角質層を剥離することなく、また剥離時の痛みがないことなど貼付剤特有の特性を具備していなければならない。特に本疾患の痛みは長期にわたる場合が多く、痛い箇所の皮膚への反復投与が考えられるので皮膚刺激の原因となる角質層剥離の少ないことが必要である。このように、実用に耐える経皮吸収剤を調製するためには、粘着力、投錨力、凝集力その他のパラメータをバランス良く設定する必要がある。しかし、今まで十分に満足のゆく特性を備えた経皮吸収製剤が提供されているとは言い難いのが実状であった。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

このように、現在 HZ あるいは PHN などの持続性疼痛を緩和するのに適した実用性のある貼付剤が提供されているとは言い難い状況下において、より薬効、安全性および貼付特性の優れた経皮吸収製剤の開発が求められていた。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、リドカインをはじめとする局所麻酔剤を有効成分とする実用性の高い経皮吸収製剤を得べく研究を行った。

【0014】

ところで、経皮吸収製剤である貼付剤は、水溶性高分子物質、水及び保水剤などからなる水系基剤のパップ剤とスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体、スチレンーブタジエン、ポリブテン、ポリイソブレン、ブチルゴム、天然ゴム等のゴム系重合体をベースとした油系（非水系）基剤のテープ剤の2つのタイプにほぼ大別されるが、本発明者らの予備検討の結果、パップ剤は、粘着力が比較的低く、長時間患部に保持することが難しいため、本発明の目的にそぐわず、また水を含有するため、主成分であるリドカインの放出性・経皮吸収性に劣る面があることを知った。また、適用後の水分の揮散による性状の変化（薬物放出性および粘着力にも影響する）が起こるので長時間の貼付には適さない等といった点で油系の基剤に比べて問題を含んでいることも知った。さらに、外部からの刺激により疼痛が増長することがある HZ あるいは PHN には、患部を冷却するという刺激もまた好ましくないので、むしろ水分を含まない油性基剤のテープ剤が好ましいと判断された。

【0015】

しかしながら、単に前記したゴム系重合体を油系基剤としてリドカイン等の局所麻酔剤を配合したテープ剤としたところで、持続的な経皮吸収性や十分な粘着性は得られず、持続性疼痛に対する実用的な経皮吸収製剤を得るためには、さらに工夫が必要であった。

【0016】

そこで本発明者は、非水系の経皮吸収製剤において、リドカイン等の局所麻酔剤の更に長時間の持続的な効果の発現と、角質を剥すことなく反復長期使用可能である、H ZあるいはP H Nの疼痛緩和に適合した製剤を得べく鋭意検討を重ねた結果、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体と粘着付与成分として脂環族飽和炭化水素樹脂を含む膏体基剤に、放出調節剤として流動パラフィン、およびブチルゴムを配合して膏体を調製し、これに有効成分としてのリドカイン等局所麻酔剤を配合することによって、その目的が達成されることを見いだし、本発明を完成するに至った。

#### 【0017】

すなわち、本発明は、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体 5～50 重量%、脂環族飽和炭化水素樹脂 1～60 重量%、流動パラフィン 5～60 重量%およびブチルゴム 1～30 重量%を含む非水性膏体基剤 100 重量部に、有効成分として局所麻酔剤 1～30 重量部を配合した膏体を、支持体に担持させたことを特徴とする経皮吸収テープ剤を提供するものである。

#### 【0018】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の経皮吸収テープ剤は、粘着主成分であるスチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体（以下、「S I S」ということがある）及び粘着付与成分である脂環族飽和炭化水素樹脂を含む非水性膏体基剤中に、局所麻酔剤と流動パラフィン、ブチルゴム並びに配合して膏体を調製し、これを常法により支持体上に担持させることにより製造される。

#### 【0019】

膏体基剤成分である S I S は、貼付剤として必要な粘着性を発揮させるために欠くことができない成分である。この S I S はすでに膏体基材として市販されているものであり、本発明においてはこのような市販のものを利用することができる。この S I S 基剤の配合量は、膏体重量の 5～50 % が好ましく、10～40 % がより好ましい。5 % より少ないと凝集力が低下し、貼付時に糊残りする等の問題が生ずることがあり、50 % を越えると硬くなり過ぎて粘着不良を生ずることがある。

## 【0020】

また、非水性膏体基剤成分中に含まれる脂環族飽和炭化水素樹脂は、粘着付与成分として粘着基剤と組み合わせることによりはじめて粘着性を生み出す樹脂である。この粘着付与成分が含まれないと、粘着力が発生せずテープ剤としての機能を果たし得ない。本発明において具体的に利用しうる脂環族飽和炭化水素樹脂の例としては、アルコンPシリーズ、アルコンMシリーズ（共に荒川化学製）等として販売されているものが挙げられる。この脂環族飽和炭化水素樹脂の配合量は、1～60%が好ましく、特に10～50%が好ましい。この樹脂の量が、1%より少ないと接着力がなくなり剥がれ易くなり、60%を超えると接着力が強すぎて剥離時に痛みが生じ、角質層の剥離が起こり皮膚刺激の原因となることがある。

## 【0021】

更に、流動パラフィン油成分として、リドカイン等局所麻酔剤の膏体からの放出を調節すると共に、膏体の粘着剤を軟化させるもので、これを配合することにより、長時間にわたる局所麻酔剤の放出と、テープ剤の柔軟な物性を与えるものである。従って、この油成分抜きでは、HZや、PHNなどの疾患に対して有効な、長時間安定に粘着し、その間リドカイン等の局所麻酔剤を放出するという弾性ある柔軟なテープ剤を得ることはできない。流動パラフィンの配合量は、膏体重量の5～60%が好ましく、10～40%がより好ましい。5%より少ないと、リドカイン等局所麻酔剤の長時間にわたる放出能力と皮膚への追従性が低下し、60%を越えると柔らかくなりすぎ、凝集力がなくなり、貼付時に糊残りが生じることがある。

## 【0022】

更にまた、本発明の経皮吸収テープ剤において利用されるブチルゴムは、SISのみでは不十分である膏体の柔軟性を好ましい状態に改質し、流動パラフィンによる膏体の凝集力の低下を抑えるために添加されるものである。前記の流動パラフィンとブチルゴムを併用することにより、リドカイン等の局所麻酔剤の長時間にわたる膏体よりの放出と適度な粘着力を確保し、かつ角質層の剥離を抑制するものである。この目的のために本発明において利用されるブチルゴムの分

子量は40万程度が好ましい。また、ブチルゴムの配合量は1～30%が好ましく、特に5～15%が好ましく、そうすることで、ぬれ性の高い良好な粘着力の膏体を得られるのである。

【0023】

かくして得られる膏体中へ配合することのできる、有効成分である局所麻酔剤としては、リドカイン、プロカイン、オキシプロカイン、ジブカイン、テトラカイン、ブピバカイン、メピバカイン、プロピトカインおよびそれらの塩等が挙げられる。これら局所麻酔剤の配合量は、膏体組成物中、1～30重量%（以下、単に「%」という）が好ましく、特に5～20%が好ましい。

【0024】

なお、上記膏体組成物においては、膏体の厚みなどを保持したり、膏体が柔軟になりすぎ支持体へ浸透するのを防止するために充填剤を添加することもできる。充填剤としては、例えば、カオリン、酸化チタン、タクル、炭酸カルシウム、珪酸塩、珪酸、アルミニウム水和物、硫酸バリウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

【0025】

また、本発明の膏体組成物中には、必要に応じ一般のテープ剤に使用されるジブチルヒドロキシトルエン等の抗酸化剤、ハッカ油等の香料等を添加することができる。

【0026】

本発明の経皮吸収テープ剤は、前記のように、上記必須成分を混合溶解して膏体組成物とし、これを柔軟な支持体上に担持せしめることにより、テープ剤等として調製される。その一例を示せば、まず、SIS及びブチルゴム基剤、流動パラフィンおよび脂環族飽和炭化水素樹脂と、必要に応じて添加する充填剤および任意成分を加熱下に熔融混合し、そこに局所麻酔剤を加えて混合し、十分溶解させる。次いで、この膏体を柔軟な支持体に展延し、放冷した後、必要に応じて剥離紙を貼り合わせ、適当な面積に裁断することにより調製できる。

【0027】

ここで用いられる支持体は、経皮吸収テープ剤をテープ剤等として可動部位へ

貼付したときの皮膚の動きに対する追従性を付与するため、柔軟なフィルム状またはシート状の素材を用いることが好ましい。好適な素材としては、例えば、不織布、塩化ビニルフィルム、ニット、綿布、ポリウレタンフィルム等を例示でき、この中でも特に不織布、ニットが好ましい。支持体上に形成される膏体の厚みは、 $50 \sim 500 \mu\text{m}$ 、特に  $100 \sim 300 \mu\text{m}$  程度が好ましい。

【0028】

斯くして得られる本発明の経皮吸収テープ剤の好ましい態様としては、例えばリドカインの含量が  $5 \sim 20\%$ 、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体の含量が  $10 \sim 40\%$ 、流動パラフィン（油成分）の含量が  $10 \sim 40\%$ 、およびブチルゴムが  $5 \sim 15\%$  であり、脂環族飽和炭化水素樹脂（粘着付与成分）の含量が  $20 \sim 50\%$  である膏体を、不織布（支持体）に  $100 \sim 300 \mu\text{m}$  の厚さで形成したテープ剤が挙げられる。

【0029】

以上説明した本発明の経皮吸収テープ剤は、HZ あるいは PHN といった疾患のみならず、レーザー治療の際の痛みやシミ、ホヤケの治療時・バイオペシーの際の痛み、熱傷の植皮時や水いぼの治療時の痛みに対しても優れた効果を有するものである。また、上記以外にも、術後の疼痛、歯の治療の際の疼痛等にも使用可能であろう。

【0030】

本発明の経皮吸収テープ剤を利用する局所麻酔剤の経皮的な投与には、静脈穿刺時などの疼痛緩和を目的とする場合と、HZ や PHN の痛みなどの緩和を目的とする場合がある。しかし、両者の疼痛緩和のコンセプトには大きな相違がある。

【0031】

即ち、前者の場合、製剤にはまず即効性が求められ、静脈穿刺などの処置の時にのみ疼痛緩和の効果が発揮できればよい。一方、後者の場合では、即効性よりむしろ如何に長時間の痛みを抑えることができるかという、効果の持続性が求められる。そのためには、効果だけでなく粘着力についても、前者はせいぜい 1 時間程度の持続でよいが、後者の場合、長時間の持続性が求められ、患部へ長



時間固着しなければならない。効果の持続時間は、できるだけ長い方が好ましく、テープ剤を貼り替えたりすることができるだけ少ない方が良く、例えばさわるだけで痛みが走るといったアロディニアなる症状には特にそのことが患者にとって有用である。

## 【0032】

本発明の経皮吸収テープ剤は、疼痛緩和効果の持続性に優れているだけでなく、適用部位への粘着性、追従性にも優れるという特性を持つ上、角質層の剥離を抑制するという効果をも有するものである。従って、HZあるいはPHNの疼痛緩和の目的には極めてふさわしい製剤といえるものである。

## 【0033】

## 【作用】

経皮吸収テープ剤の粘着主成分として、生ゴム系、アクリル系ゴム等、他の物質を用いても膏体は得られるが、リドカイン等局所麻酔剤の放出性の検討の結果、SISが最も好ましかった。しかし、SISのみでは膏体の柔軟性が不十分であるため、これを一般的な手法で改質しようとする、分子量が20万程度しかないSISでは支持体へ膏体が浸透してしまい粘着性が低下する現象が生じた。この現象を抑制するために、分子量の高いゴムとして分子量40万以上のブチルゴムを配合し、膏体基剤の物性を改善したものである。

また、このブチルゴムの配合は、放出抑制剤としての流動パラフィンの配合による膏体の凝集力の低下を抑えるために有効なものであった。

## 【0034】

これに対し、リドカインを膏体に溶解させるための手段として特開平2-300138号公報にはサリチル酸メチル、サリチル酸グリコールなどのサリチル酸エステル類を溶媒として用いる例が開示されているが、本発明の製剤に用いたところ、該エステル類の膏体から分離して粘着不良を生じ、製剤としての形をなさず使用できなかった。

## 【0035】

このように、本発明の経皮吸収テープ剤は、SISに対するブチルゴムの配合により、膏体の柔軟性と、膏体の凝集力を両立させ、局所麻酔剤の持続的な放出

と長時間貼付使用しても皮膚に対する安全性を達成したのである。

【0036】

【実施例】

以下、実施例、比較例および試験例を挙げて説明するが、本発明はこれらの実施例等に何ら制約されるものではない。なお、実施例又は比較例中「部」は特に断らない限り「重量部」を意味する。

【0037】

実施例 1

下に示す処方および製法により、経皮吸収テープ剤を調製した。

( 処 方 )

リドカイン	5 部
スチレン-イソプレン-スチレン	22 部
ブロック共重合体*	
ブチルゴム**	5 部
脂環族飽和炭化水素樹脂***	33 部
流動パラフィン	30 部
酸化チタン	5 部
抗酸化剤	0.1 部

\* クレイトン D-1107 (シェル化学社製)

\*\* IIR-065 (エクソン化学社製)

\*\*\* アルコン P-100 (荒川化学社製)

【0038】

( 製 法 )

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体以下の各成分を加熱下において溶融し、リドカインを加え混合した。次いで、不織布上に展延し、放冷した。これにポリエチレンテレフタレートフィルムを貼り合わせて適当な大きさに裁断してリドカインを  $1.07 \text{ mg/cm}^2$  含有するテープ剤を得た。

【0039】

実施例 2

下に示す処方および製法により、経皮吸収テープ剤を調製した。

( 処 方 )

リドカイン	10部
スチレン-イソプレン-スチレン	25部
ブロック共重合体*	
ブチルゴム**	5部
脂環族飽和炭化水素樹脂***	31部
流動パラフィン	24部
酸化亜鉛	5部
抗酸化剤	0.1部

\* クレイトン D-1107 (シェル化学社製)

\*\* IIR-065 (エクソン化学社製)

\*\*\* アルコン P-100 (荒川化学社製)

【0040】

( 製 法 )

実施例1と同様にしてリドカインを $2.14\text{ mg/cm}^2$ 含有するテープ剤を得た。

【0041】

実 施 例 3

下に示す処方および製法により、経皮吸収テープ剤を調製した。

( 処 方 )

リドカイン	20部
スチレン-イソプレン-スチレン	26部
ブロック共重合体*	
ブチルゴム**	5部
脂環族飽和炭化水素樹脂***	30部
流動パラフィン	14部
酸化チタン	5部
抗酸化剤	0.1部

\* クレイトン D-1111 (シェル化学社製)

\*\* IIR-065 (エクソン化学社製)

\*\*\* アルコン M-100 (荒川化学社製)

【0042】

(製法)

実施例1と同様にしてリドカインを $4.28\text{ mg/cm}^2$ 含有するテープ剤を得た。

【0043】

比較例 1

下に示す処方および製法により、経皮吸収テープ剤を調製した。

(処方)

リドカイン	10部
スチレン-イソプレン-スチレン	34部
ブロック共重合体*	
ブチルゴム**	7部
脂環族飽和炭化水素樹脂***	42部
酸化亜鉛	7部
抗酸化剤	0.1部

\* クレイトン D-1112 (シェル化学社製)

\*\* IIR-065 (エクソン化学社製)

\*\*\* アルコン P-90 (荒川化学社製)

【0044】

(製法)

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体以下およびブチルゴム以下の各成分を加熱下において溶融し、リドカインを加え混合した。次いで、不織布上に展延し、放冷した。これにポリエチレンテレフタレートフィルムを貼り合わせて適当な大きさに裁断してリドカインを $2.14\text{ mg/cm}^2$ 含有するテープ剤を得た。

【0045】

## 比較例 2

下に示す処方および製法により、経皮吸収テープ剤を調製した。

### ( 処 方 )

リドカイン	10部
スチレン-イソプレン-スチレン	25部
ブロック共重合体*	
ブチルゴム**	29部
脂環族飽和炭化水素樹脂***	31部
酸化亜鉛	5部
抗酸化剤	0.1部

\* クレイトン D-1107 (シェル化学社製)

\*\* IIR-065 (エクソン化学社製)

\*\*\* アルコン P-100 (荒川化学社製)

【0046】

### ( 製 法 )

比較例 1 と同様にしてリドカインを  $2.14 \text{ mg/cm}^2$  含有するテープ剤を得た。

【0047】

## 比較例 3

下に示す処方および製法により、ゲル製剤を調製した。

### ( 処 方 )

リドカイン	10部
ポリソルベート 20	12部
カルボマー 940	0.9部
ジイソプロパノールアミン	0.8部
プロピレングリコール	76.3部

【0048】

### ( 製 法 )

上記成分を均一になるまで十分に混合して、ゲル状の製剤を得た。

## 【0049】

## 比較例 4

下に示す処方および製法により、パップ剤を調製した。

## ( 処 方 )

リドカイン	5 部
D-ソルビトール	10 部
グリセリン	20 部
プロピレングリコール	10 部
ポリアクリル酸ナトリウム	4 部
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5 部
ポリアクリル酸	3 部
パラオキシ安息香酸メチル	0.1 部
パラオキシ安息香酸プロピル	0.05 部
水酸化アルミニウム	0.3 部
精製水	残 量
全 量	100 部

## 【0050】

## ( 製 法 )

精製水にD-ソルビトールおよびポリアクリル酸を加え混合した。そこに、プロピレングリコールおよびリドカインを混合溶解した液を更に加えて混合した。この混合物に、グリセリンにポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、水酸化アルミニウム、パラオキシ安息香酸メチルおよびパラオキシ安息香酸プロピルを分散させた液を加え、均一になるまで十分に混合した。得られた膏体を不織布上に展延し、ポリエチレンテレフタレートフィルムを貼り合わせ、適当な大きさに裁断してリドカインを  $5 \text{ mg/cm}^2$  含有するパップ剤を得た。

## 【0051】

## 比較例 5

不活性ガス雰囲気下でフラスコ内にアクリル酸オクチルエステル93部と、ア

クリル酸 7 部を仕込み、重合開始剤として過酸化ベンゾイル 0.1 部を添加し、酢酸エチル中で温度を 60℃に維持しつつ重合して、アクリル系感圧性接着剤溶液 A（固形分 38.9%）を得た。

## 【0052】

この溶液の固形分 40 部に対してリドカイン 60 部を加え、酢酸エチルを加えて全固形分 35%の溶液を得た。得られた溶液をポリエステル製剥離紙に乾燥後の厚みが 20  $\mu$ m となるように塗布し、これを 100℃で 5 分間乾燥させ、リドカイン 60%含有感圧性接着剤層を得た。得られたリドカイン含有感圧接着剤層を厚み 12  $\mu$ m のポリエステル製支持体に張り合わせた後、室温で 24 時間放置し、感圧性接着剤層中のリドカインを結晶化させ、テープ剤を得た。

## 【0053】

## 試験例 1

## 貼付試験：

健康な成人の、皮膚の動きの比較的大きい部分である側胸部（H Z の好発部位）に、実施例 1～3、比較例 1、2、4 及び 5 で得られたテープ剤ないしはパップ剤（10 cm×7 cm の大きさに裁断したもの）を貼付した。貼付後 12 時間、24 時間および 48 時間後の貼付状態を調べた。結果を表 1 に示す（n = 20）。

## 【0054】

## 【表 1】

	各貼付状態に対応する人数(20人中)								
	貼付12時間後			貼付24時間後			貼付48時間後		
	めくれ なし	少し めくれ	脱落	めくれ なし	少し めくれ	脱落	めくれ なし	少し めくれ	脱落
実施例1	20	0	0	20	0	0	20	0	0
実施例2	20	0	0	20	0	0	20	0	0
実施例3	20	0	0	20	0	0	20	0	0
比較例1	0	10	10	0	5	15	0	0	20
比較例2	0	5	15	0	0	20	0	0	20
比較例4	0	10	10	0	3	17	0	0	20
比較例5	0	15	5	0	5	15	0	0	20

# 【0055】

表1から明らかなように、実施例1～3は48時間後までよく皮膚に粘着しており、皮膚刺激性もほとんどみられなかった。比較例1、2、4及び5は粘着性にやや劣り、皮膚刺激性も若干みられた。

# 【0056】

## 試験例 2

### 薬物動態試験：

モルモットにおけるリドカインの皮膚中動態を測定した。

モルモットの側腹部を、バリカン及びシェーバーを用いて除毛し、水を湿らせた脱脂綿で清拭し、水気を除いた後に、実施例2で得られた製剤を投与した。投与部位は、保護テープを用いて固定した。

# 【0057】

## (結果)

リドカインの皮膚中動態の結果を図1に示す。図1から明らかなように、皮膚中濃度は貼付後速やかに上昇し、48時間後まで高いレベルで推移した。

# 【0058】

## 試験例 3

### ヒト局所麻酔作用試験：

実施例2および比較例5のテープ剤のヒトにおける麻酔効果を検討した。直



径 23 mm に調製したテープ剤ないし経皮製剤をヒトの上腕内側に貼付し、剥離直後、貼付部位を 3 箇所マンドリン線 (25 G × 70 mm 針) で刺し、未貼付部位との痛みの程度を比較した。

【0059】

( 結 果 )

結果を図 2 示す (n = 5)。実施例 2 の製剤では無感覚レベルの麻酔効果は 54 時間まで持続し、実際の治療域である無痛のレベルでは 24 時間後以降も持続し、72 時間まで持続した。一方、比較例 5 の製剤は、せいぜい 24 時間までしか効果は持続しなかった。

【0060】

このことから、効果の持続時間が短いと、反復して何回も貼付しなければならず皮膚の角質層をはぎ取り、ただれ、発赤などのテープ剤特有の副作用も予想されるため、これを避ける意味でも本発明の持続性経皮吸収テープ剤は極めて有用であるということが示された。

【0061】

試 験 例 4

血 中 動 態 試 験 :

剥離後の血中動態を確認するために、実施例 2 を使用し、モルモット単回貼付試験を行った。24 時間貼付後剥離し、剥離後 24 時間まで血中動態を調べた。同時に、48 時間貼付し続けた場合と比較した。

【0062】

( 結 果 )

その結果を図 3 に示す。製剤剥離後は血漿中濃度は速やかに消失し、貼付を続行すれば 48 時間迄血漿中濃度が維持されることが確認された。このことは、先に述べたように注射剤や経口剤などと異なり、万一副作用が発生した場合は、剥離すれば直ちに血中濃度が低下し好ましい。

【0063】

試 験 例 5

連 続 貼 付 試 験 :

実施例 2 の本発明テープ剤と比較例 5 で調製したテープ剤を 1 日 1 回 24 時間毎にはり替え、4 日間連続貼付を行った。比較例 5 の製剤は 1 日 1 回及び 2 回貼り替えとし、2 回貼り替え群は 10 時間及び 24 時間後に貼り替えを行った。貼り替えは 4 日間、同一箇所を実施した。

【0064】

( 結 果 )

結果を図 4 に示す。連続貼付試験では、テープ剤の貼り替えにより、薬物動態の差が確認された。比較例 5 の貼り替え後の血中リドカイン濃度は急激に上昇したのに対し、実施例 2 はほぼ一定の血中濃度を維持した。リドカインの経皮吸収性には、皮膚角質層が関与するため、貼り替え等により角質層のバリア機能が低下した皮膚に貼付した場合、安全性が問題となるが、実施例 2 は比較例 5 と比べ角質層に対する影響が小さいことが示され、本発明品がより安全性に優れていることがわかった。

【0065】

【発明の効果】

本発明の経皮吸収テープ剤は、リドカインを定量的に効率よく放出させることができるため効果の持続性に優れ、かつ角質層の剥離が少ないため連続貼付による角質層のバリア機能を低下させない。したがって、H ZあるいはPHNの疼痛緩和の目的には極めてふさわしい、安全性の高い製剤である。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 実施例 2 の製剤を貼付した後のリドカイン皮膚中濃度推移を示した図である。

【図 2】 実施例 2 及び比較例 5 の製剤を貼付した後の局所麻酔効果の推移を示した図である。

【図 3】 実施例 2 の製剤について、24 時間貼付後剥離させた場合と、48 時間連続貼付した場合のリドカイン血漿中濃度の推移を示した図である。

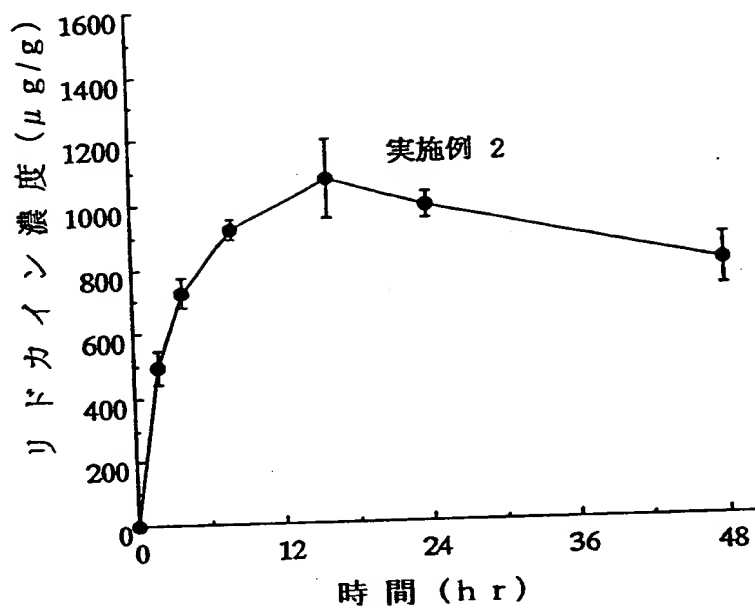
【図 4】 実施例 2 及び比較例 5 の製剤を連続貼付した時のリドカイン血漿中濃度の推移を示した図である。

特平 1 0 — 2 8 2 1 9 ●

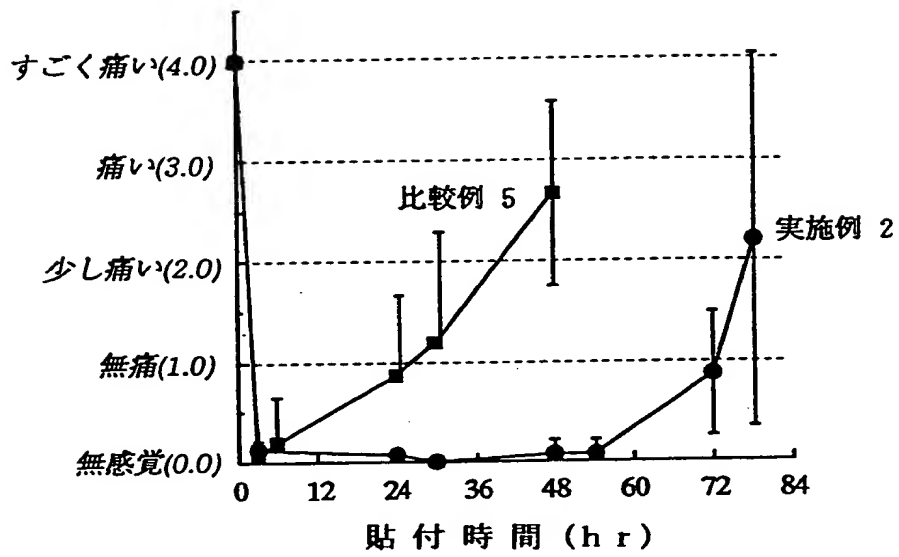
以 上

【書類名】 図面

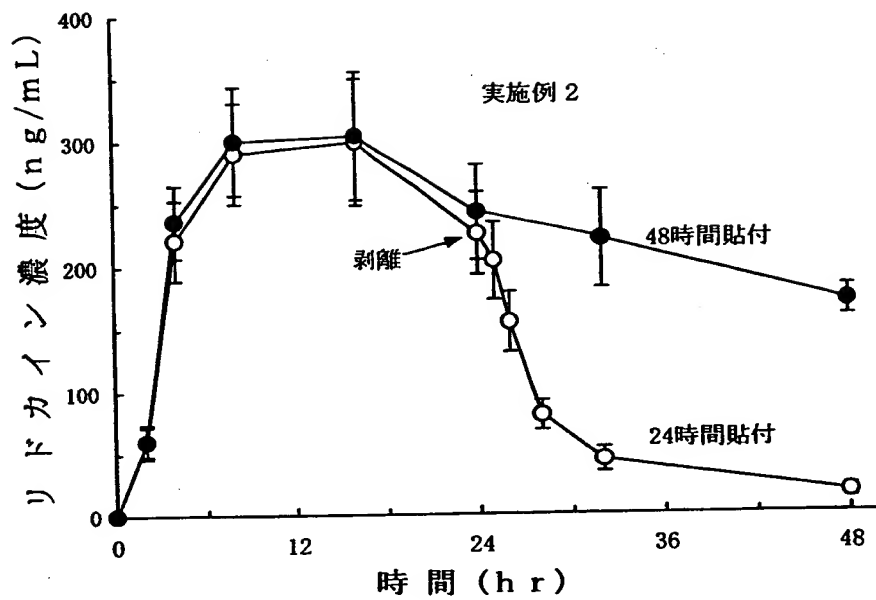
【図 1】



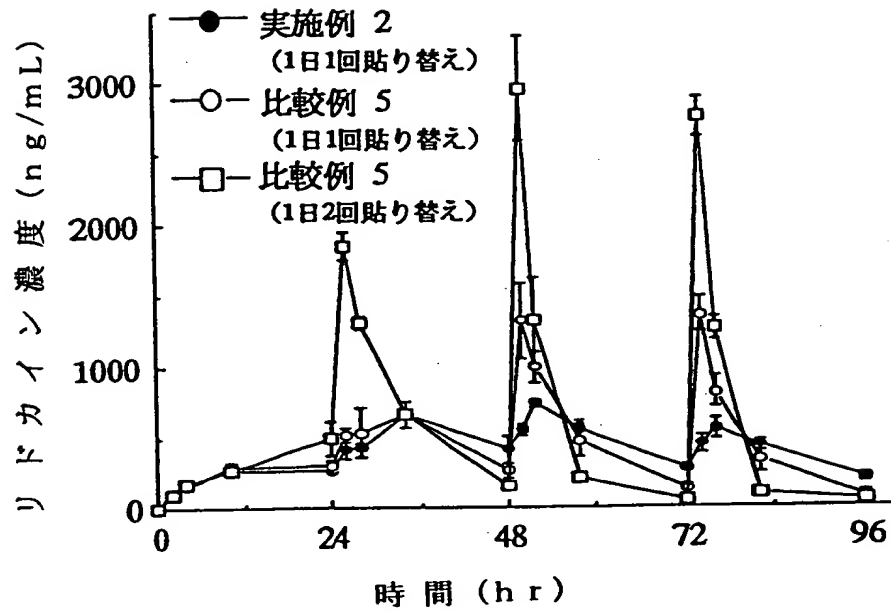
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 帯状疱疹あるいは帯状疱疹後神経痛などの持続性疼痛を緩和するのに適した実用性のある、より薬効、安全性および貼付特性の優れた経皮吸収製剤を提供すること。

【解決手段】 スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体5～50重量%、脂環族飽和炭化水素樹脂1～60重量%、流動パラフィン5～60重量%およびブチルゴム1～30重量%を含む非水性膏体基剤100重量部に、有効成分として局所麻酔剤1～30重量部を配合した膏体を、支持体に担持させたことを特徴とする経皮吸収テープ剤。

【選択図】 なし



【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 390000929  
【住所又は居所】 佐賀県鹿島市大字納富分 2 5 9 6 番地 1  
【氏名又は名称】 祐徳薬品工業株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 000113908  
【住所又は居所】 大阪府大阪市北区中津一丁目 5 番 2 2 号  
【氏名又は名称】 マルホ株式会社

【代理人】

申請人  
【識別番号】 100086324  
【住所又は居所】 東京都千代田区神田佐久間町 3 丁目 2 2 番 神田 S  
K ビル 6 階 小野国際特許事務所  
【氏名又は名称】 小野 信夫

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[390000929]

1. 変更年月日	1990年 9月25日
[変更理由]	新規登録
住 所	佐賀県鹿島市大字納富分2596番地1
氏 名	祐徳薬品工業株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000113908]

1. 変更年月日 1997年 4月 7日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市北区中津一丁目5番22号  
氏 名 マルホ株式会社

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**